UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 110

LA CITRULLINÉMIE CONGÉNITALE

à propos d'un cas néo-natal

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Madame Jacqueline MARCAJOUS

(née VERGEZ-VICAT)

Membres du Jury :

MM. R. SOREL	Président
BARDIER	Assesseurs
DALOUS	
REGNIER	
ROCHICCIOLI	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0022

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 110

LA CITRULLINÉMIE CONGÉNITALE

à propos d'un cas néo-natal

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Madame Jacqueline MARCAJOUS

(née VERGEZ-VICAT)

Membres du Jury :

MM. R. SOREL	Président
BARDIER	Assesseurs
DALOUS	
REGNIER	
ROCHICCIOLI	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG	Président de l'Université
M. MATHIS	Vice-Président
M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN
M. ENJALBERT	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL

HONORARIAT

M. LAZORTHES	Doyen honoraire
M. CALVET	Doyen honoraire
M. BRUSTIER	Doyen honoraire
M. VALLOIS	Professeur honoraire
M. PATIE	Professeur honoraire
M. DELAS	Professeur honoraire
M. RISER	Professeur honoraire
M. BUGNARD	Professeur honoraire
M. VINCENT	Professeur honoraire
M. MOREL	Professeur honoraire
M. BOUISSET	Professeur honoraire
M. CALMETTES	Professeur honoraire

M. THOMAS	Professeur honoraire	
M. LAGROT	Professeur honoraire	
Mme DULUCQ	Professeur honoraire	

PROFESSEURS

M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique	Purpan
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud	Purpan
M. FICAT	Clinique Chirurgicale	Rangueil
M. POUILHES	Clinique Chirurgicale et Gynécologie	Rangueil
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale B et du Cancer	Purpan
M. PASQUIE	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	Purpan
M. RIEUNAU	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	Purpan
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	Rangueil
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	Purpan
M. LHEZ	Clinique des maladies des voies urinaires	Purpan
M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses	Purpan
M. SOREL	Clinique Médicale infantile et Puériculture	Rangueil
M. BARDIER	Clinique Médicale de la première enfance	Purpan
M.LAZORTHES	Clinique de Neuro-Chirurgie	Rangueil
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique	Rangueil
M. BONTONNIER	Clinique Obstétricale	Rangueil
M. CADENAT	Clinique Odonto-Stomatologique	Rangueil
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique	Rangueil
M. CALVET	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	Purpan
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phtisiologie	Purpan
M. RUFFIE René	Clinique Thumatologique	Purpan
M. MONROZIES	Accouchement et Obstétrique Sociale	Purpan
M. BASTIDE	Anatomie	Purpan
M. FABRE Jacques	Anatomie Pathologique	Purpan
	Anatomie Appliquée	

M. LARENG L.	Anesthésie et Réanimation	Purpan
Mme ENJALBERT	Bactériologie	Rangueil
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A	Purpan
M. BRU	Biophysique Médicale B	Rangueil
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale	Rangueil
M. VALDIGUIE P.	Chimie Biologique	Rangueil
M. MARQUES	Electro-Radiologie	Rangueil
M. BROUSSY Jean	Embryologie Générale	Purpan
M. RUFFIE Jacques	Hématologie	Purpan
M. BIMES	Histologie	Rangueil
	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	
M. MONNIER	Hygiène et Médecine Sociale	Purpan
M. DUCOS	Immunologie	Purpan
M. PLANQUES	Médecine Légale et Médecine du Travail	Purpan
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale	Purpan
M. SENDRAIL	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	Rangueil
M. RIBAUT	Pathologie Médicale	Purpan
M. LAPORTE Yves	Physiologie	Rangueil
M. BAISSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	Rangueil
M. LAPORTE Jacques	Séméiologie et Clinique Médicale	Purpan
M. DARNAUD	Thérapeutique	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. GUILHEM	Histologie et Embryologie	Rangueil
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique	Rangueil
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale	Rangueil
M. PLANEL	Histologie et Embryologie	Purpan
M. CLAUX	Oto-Rhino-Laryngologie	Rangueil
M. BOULARD	Pathologie Médicale	Purpan
M. MONTASTRUC	Physiologie	Rangueil
M. BESSOU	Physiologie	Purpan
M. MIGUERES	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FABRE Jean	Anatomie Pathologique	Purpan
Mme LARENG M.B.	Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Purpan
M. VALDIGUIE Pierre	Biochimie Médicale	Rangueil
M. ESTRADE	Carcinologie	Purpan
M. GEDEON	Chirurgie Générale	Rangueil
M. SARRAZIN	Chirurgie Générale	Rangueil
M. ESCHAPASSE	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Purpan
M. PONS	Electro-Radiologie	Purpan
M. ROULLEAU	Electro-Radiologie	Rangueil
M. BOLLINELLI	Médecine Générale et Thérapeutique	Purpan
M. ARLET	Médecine Générale	Rangueil
M. DALOUS	Pédiatrie	Purpan
M. ESPAGNO Jacques	Neuro-Chirurgie	Purpan
M. GAYRAL	Psychiatrie	Purpan
M. SUC	Médecine Générale Thérapeutique	Rangueil
M. REGNIER	Pédiatrie	Purpan
M. RIBET	Médecine Générale	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. JUSKIEWENSI	Anatomie et Organogénèse	Rangueil
M. VIRENQUE C.	Anésthésiologie	Rangueil
Mme DIDIER	Bactériologie-Virologie	Rangueil
M. REGIS	Biophysique	Rangueil
M. GUIRAUD R.	Biophysique	Purpan
M. BOUNHOURE	Cardiologie	Rangueil
M. ESCAT Jean	Chirurgie Générale	Rangueil
M. COSTAGLIOLA	Chirurgie Générale	Purpan
M. PUEL	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Rangueil
M. DUPRE	Dermatologie, Vénéréologie	Rangueil
M. PONTONNIER Georges	Gynécologie et Obstétrique	Rangueil
M. SOLEILHAVOUP	Histologie, Embryologie, Cytogénétique	Rangueil
M. BIERME R.	Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	Rangueil

M. RASCOL	Médecine Générale	Purpan
M. BES	Médecine Générale et Thérapeutique	Rangueil
M. FEDOU R.	Médecine Interne	Purpan
M. PUJOL	Médecine du Travail	
M. LE TALLEC	Médecine Interne	Rangueil
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale	Purpan
M. CONTE Jean	Nephrologie	Purpan
M. LAZORTHES Y.	Neurochirurgie	Rangueil
M. UTHEZA Guy	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	Rangueil
M. LARROUY	Parasitologie	Purpan
M. ROCHICCIOLI	Pédiatrie, Génétique Médicale	Rangueil
M. ALBAREDE J.L.	Pneumo-Phtisiologie	Purpan
M. JOVER	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil
M. GERAL J.P.	Physiologie	Rangueil
M. PAGES B.	Physiologie	Purpan
M. COMBES P.	Radiologie	Purpan
M. FOURNIE A.	Rhumatologie	Purpan
M. DENARD	Thérapeutique	purpan
M. SALVADOR M.	Thérapeutique, Réanimation Médicale Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	Purpan
M. PONTONNIER Francis	Urologie	Purpan

AGREGES

M. GAUBERT	Chirurgie Générale	Purpan
M. BEC	Ophtalmologie	Purpan

AGREGES LIBRES

M. SOUQUET	Chirurgie Générale	Purpan
M. GLEIZES	Pathologie Expérimentale	Purpan
M. DIEULAFE	Pathologie Chirurgicale	Rangueil
M. ESPAGNO G.	Obstétrique	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. LABOUCARIE	Psychiatrie	Purpan

ADMINISTRATION

M. PRINEAU J.P.	Secrétaire Général de l'Université

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du I2 Mai I89I)

Je dédie cette thèse,

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

Au Président de notre Jury de thèse:

Monsieur le Professeur SOREL,

Professeur de clinique médicale infantile et de puériculture,

Médecin des Hôpitaux ,

Officier de la Légion d'Honneur,

Nous regrettons vivement de ne pas avoir pu bénéficier de l'enseignement que vous dispensez tant à la Faculté qu'à l'Hôpital.

Vous nous avez permis de préparer ce travail dans votre service et vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'assurance de notre déférente gratitude et de notre profond respect.

Aux membres du Jury de thèse :

Monsieur le Professeur BARDIER,

Professeur de Clinique Médicale de la première enfance à l'U.E.R. de Purpan.
Médecin des Hôpitaux.

Permettez-nous de vous remercier de votre présence à notre jury de thèse et daignez agréer l'assurance de notre haute considération.

Monsieur le Professeur DALOUS,

Professeur de Pédiatrie à l'U.E.R. de Purpan.
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons déjà été honorée d'avoir été interrogée par vous à notre examen clinique d'obstétrique et pédiatrie, nous le sommes à nouveau et infiniment plus de votre présence à notre jury de thèse.

Nous vous prions d'agréer l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Professeur REGNIER,

Professeur de Pédiatrie à l'U.E.R. de Purpan.
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous faites un grand honneur d'être présent à notre jury de thèse,

Daignez croire à l'assurance de nos sentiments déférents.

Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI,

Maître de Conférences agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale.
Médecin des hôpitaux.

Nous sommes très honorée de votre présence à notre jury de thèse.

Veuillez croire à notre vive et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GHISOLFI,

Chef de clinique,
Assistant des Hôpitaux,

Vous nous avez beaucoup aidée dans l'accomplissement de ce travail,

Veuillez croire à toute notre gratitude à laquelle nous joignons l'expression de nos sentiments dévoués.

LA

CITRULLINEMIE CONGENITALE

A PROPOS

D'UN CAS NEO-NATAL

P L A N

INTRODUCTION

I - NOTRE OBSERVATION

- Etude clinique
- Etude biochimique
- Antécédents familiaux

II - REVUE GENERALE

- Etude de trois observations
- Synthèse clinique et biochimique

III - Etude physio-pathologique de la citrullinémie

- Rappel de la biochimie de la citrulline
- Déficit enzymatique
- Citrullinurie plus cystinurie
- Physiopathologie des troubles des acides aminés
- Génétique

IV - Problèmes pratiques posés par l'observation

- Dépistage et diagnostic
- Problème thérapeutique
- Problème eugénique

CONCLUSION S

INTRODUCTION

Au sens strict du mot, la citrullinémie ou hypercitrullinémie peut être définie comme étant l'augmentation du taux de citrulline dans le sang au-dessus de la valeur normale qui est de 7 mg/litre. En fait, par citrullinémie, il faut entendre tout le cortège de manifestations produites par l'augmentation de cet acide aminé dans l'organisme.

W.C. Mc MURRAY de l'Université d'Ontario a mis en évidence une citrullinurie chez un arriéré mental et a découvert ainsi, le premier, un cas de citrullinémie - Mc MURRAY (1)

Depuis lors, deux autres cas ont donné lieu à des publications ; enfin un quatrième a été observé chez un nouveau-né hospitalisé dans le service des maladies de la première enfance de l'hôpital de Purpan à Toulouse.

Après avoir passé en revue ces quatre cas, nous tenterons de faire une synthèse des signes cliniques et biochimiques de la maladie.

L'étude physiopathologique permettra de mieux comprendre le mécanisme de cette amino-acidémie.

Enfin, nous aborderons les problèmes pratiques posés par l'observation que nous présentons.

I - OBSERVATION N° 803/70

PEDIATRIE - C.H.U. PURPAN - TOULOUSE

L'enfant Jean-Baptiste D., né le 4 septembre 1970, a été hospitalisé dans le service des maladies de la première enfance, à l'âge de deux jours : il présentait des signes de souffrance cérébrale et des troubles respiratoires.

Il est né à terme, avec un poids de 3,450 kg. Il n'a présenté aucun trouble apparent pendant les douze premières heures mais il n'a pas été examiné. Après cet intervalle libre sont apparus des troubles neurologiques : hypertonie, convulsions, et des troubles respiratoires (cyanose, polypnée). L'hospitalisation en urgence dans le service de réanimation de Pédiatrie a lieu à la trente sixième heure de vie.

Les parents de cet enfant sont jeunes, en bonne santé. Mais, à l'interrogatoire, on retrouve en élément évoquant la possibilité d'une maladie familiale : un frère du malade, né en 1968, est, en effet, décédé quarante huit heures après la naissance. L'accouchement s'était déroulé normalement et aucune cause organique expliquant le décès n'a pu être mise en évidence. D'après les rares renseignements que nous avons pu obtenir, ce premier enfant a aussi présenté des troubles neurologiques le deuxième jour de sa vie. Aucun examen biochimique et, en particulier, aucune étude métabolique n'a été effectuée.

Nous n'avons pas pu obtenir de renseignements précis sur les antécédents familiaux. Les parents signalent cependant que plusieurs enfants appartenant à la génération de leurs grands-parents sont décédés pendant les premiers jours de la vie sans cause définie.

A l'entrée dans le service, l'état de l'enfant apparaît d'emblée grave. Il est immédiatement intubé et placé sous appareil à respiration artificielle. Outre ces troubles respiratoires, on note l'existence de signes de souffrance neurologique : hypertonie, absence de réflexes archaïques. Il n'y a pas de gros foie, pas de syndrome dysmorphique. L'auscultation cardiaque est normale. On ne note pas d'anomalies des cheveux.

L'électro-encéphalogramme révèle la présence de signes de souffrance cérébrale - d'abord, réactivités très rares au sein d'un tracé grossièrement plat, puis, sur un deuxième tracé, douze heures plus tard, tracé très hyperactif.

Sur le plan biologique, l'hémogramme était normal ; mais il existait une hyperkaliémie et la glycémie était à 0,30 g par litre. L'acidose métabolique a été très vite compensée par la mise sous respirateur artificiel.

La numération formule sanguine donne les résultats suivants :

- Globules Rouges : 5.700.000 / mm3
- Globules blancs : 13.400 / mm3
- Polynucléaires (Neutrophiles = 74 %
  (Eosinophiles = 1 %
  (Basophiles = 0 %
- Mononucléaires (Lymphocytes = 15 %
  (Monocytes = 8 %
- Métamyélocytes = 2 %
- Plaquettes : 130.000 / mm3
- Valeur globulaire = 0,97
- Hémoglobine = 110 %

Dans le liquide céphalo-rachidien :

- Cellules = 1,2 / mm3
- Protides = 0,60 g / l
- Glucose = 0,31 g / l
- Chlorures = 7,55 g / l

L'étude du B.E.S. donnait les résultats suivants :

- Urée = 0,20 g / l
- Na^+ = 145 mg / l
- K^+ = 6,2 mg / l
- Cl^- = 113 mg / l
- Hématocrite = 54 %
- Protéines = 60 g / l

Dans les urines :

- Urée = 2 g / l
- Na^+ = 64 mg / l
- K^+ = 7I mg / l
- Chlorures= 6,8 g / l

Par ailleurs :

- Glycémie = 0,35 g / l
- Cholestérol = 2,40 g / l
- Bilirubine totale = I2 mg %

La recherche d'une infection néo-natale :

- Toxoplasmose
- Rubéole
- Maladie des inclusions cytomégaliques a été négative.

Le diagnostic de citrullinémie congénitale a été très vite soupçonné. La notion de maladie familiale a, en effet, conduit à demander, dès l'entrée dans le service, une chromatographie des acides aminés du sang et de l'urine.

Cette chromatographie unidimensionnelle sur ~~le~~ papier a montré l'existence dans le sang de taches importantes au niveau de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine. Dans les urines, le chromatogramme obtenu est en faveur d'une hyperaminoacidurie globale avec prédominance nette des taches se trouvant au niveau de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine.

Ces résultats ont été confirmés par l'analyse du sang et des urines effectuée à l'autoanalyseur Technicon (Voir tableau)

A noter, par ailleurs, l'existence d'une hyperammoniémie : 70 µg/I00 cm3.

L'état de l'enfant, son décès précoce ne nous a pas permis de faire une étude plus complète, en particulier un dosage des acides aminés dans le liquide céphalo-rachidien, une étude de la clearance rénale et du taux de réabsorption tubulaire des amino-acides.

L'étude autopsique (protocole n° 75 989) n'a rien apporté sur le plan des renseignements complémentaires : pas de lésion viscérale significative. On a noté cependant l'existence d'un oedème cérébral intense souvent rencontré dans les encéphalopathies métaboliques.

Les études histologiques n'ont pas permis de retrouver des lésions spécifiques. Il n'y a pas d'anomalies sur les fragments hépatiques examinés : les hépatocytes sont tout à fait normaux, il n'y a aucune image de souffrance cellulaire, aucun phénomène inflammatoire.

Au niveau du tissu cérébral, on ne note pas de lésion particulière tant nucléaire que cytoplasmique.

Pour des raisons techniques, les études électroniques ne peuvent pas être valablement interprétées.

Il a été effectué une étude biochimique des acides aminés sanguins et urinaires chez les parents de cet enfant (cf. tableau). Nous n'avons pas décelé d'anomalies majeures. Les taux plasmatiques et les clearances rénales de la citrulline sont en particulier tout à fait normaux. Ces résultats ne sont pas contre le caractère hétérozygote des parents vis-à-vis du gène citrullinémique. Ces sujets peuvent en effet avoir une citrullinémie et une élimination urinaire de cet acide aminé absolument normales. Nous nous proposons d'effectuer chez ces deux parents une épreuve de charge en citrulline avec étude de la variation de la citrullinémie, de la glutaminémie et de l'ammoniémie. Seule cette étude permettra d'affirmer le caractère hétérozygote des parents.

Jean-Baptiste D. (5 jours)

Acides aminés	Taux sanguin (~~mm~~g o/oo	Taux urinaire ~~mm~~g O/oo	~~mm~~g/2h
Arginine	5,54	5,64	0,56
Taurine	72,2	578	57,8
OH proline	I 0,6	99,8	9,98
Ac. Aspartique	6,04	I4,4	1,44
Thréonine	I7,6	88	8,8
Sérine	I9,42	I89,4	I8,94
Asparagine	53	-	-
Glutamine	674	I562	I56,2
Proline	I57	573	57,3
Ac. glutamique	I9,65	620	62
Citrulline	387	2430	243
Glycine	80	553	55,3
Alanine	485	II70	II7
Valine	36,6	24,9	2,49
Homocitrulline	7,87	527	
Cystine	7,52	42,6	4,26
Méthionine	I9,68	I8,74	I,874
Isoleucine	I2,53	9,57	0,957
Leucine	35,6	3I,35	3,I35
Tyrosine	3I	I2I,8	I2,I8
Phénylalanine	I5,I7	I6,45	I,645
Ornithine	6,34	6,39	0,639
Lysine	I83,3	354	35,4
Histidine	40,5	284,5	28,45
Tryptophane	3,68	I4,I5	I,4I5

ACIDES AMINES	TAUX SANGUINS mg o/oo	TAUX URIN. mg o/oo	EXCRETION mg/24h	CLEARANCE	FILTRATION mg/mn	ELIM.URIN. mg/mn	REABS TUB. mg/mn	TAUX REAB SORPTION
TAURINE	I7,4	36,75	36	I,438	I,7565	0,0250	I,73I5	98,58 %
OH PROLINE	traces	0	0	0	0	0	0	I00 %
THREONINE	20,82	I5,04	I4,74	0,492	2,I0I8	0,0I02	2,09I6	99,5I %
SERINE	I6,47	29,28	28,7	I,2II	I, 6626	0,0I99	I,6427	98,80 %
GLUTAMINE	II2,4	76,75	75,2	0,465	II,3468	0,0522	II,2946	99,54 %
ACIDE GLUTAM.	I8,54	6,63	6,5	0,2435	I,87I6	0,0045	I,867I	99,76 %
PROLINE	I6,49	0	0	0	I,6647	0	I,6647	I00 %
CITRULLINE	8,1	6,032	5,9	0,507	0,8I77	0,0040	0,8I37	99,5I %
GLYCINE	I8,75	52,I8	5I,I4	I,895I	I,8928	0,0355	I,8573	98,I2 %
ALANINE	24,37	79,35	77,8	2,2I7	2,4606	0,0540	2,4066	97,80 %
VALINE	26,3	2,04	2	0,053	2,6550	0,00I3	2,6537	99,95 %
CYSTEINE	I0,38	II,76	II,53	0,77I	I,0479	0,0080	I,0399	99,23 %
METHIONINE	2,57	4,I0	4,02	I,086	0,2594	0,0027	0,2567	98,96 %
ISOLEUCINE	7,I3	3,I7	3,I2	0,303	0,7I98	0,002I	0,7I77	99,7I %
LEUCINE	I4,1	6,06	5,95	0,293	I,4234	0,004I	I,4I93	99,7I %
TYROSINE	8,2	I6,36	I6	I,359	0,8278	0,0III	0,8I67	98,66 %
PHENYLALANINE	7,53	9,96	9,76	0,90I	0,7602	0,0067	0,7535	99,I2 %
ORNITHINE	8,6	5,11	5	0,405	0,8682	0,0034	0,8648	99,6I %
LYSINE	26,89	27,52	26,97	0,697	2,7I45	0,0I87	2,6958	99,3I %
HYSTIDINE	I2,I7	80,96	79,34	4,530	I,2286	0,0550	I,I736	95,52 %
TRYPTOPHANE	5,96	II,94	II,7	I,364	0,60I7	0,008I	0,5936	98,65 %
ARGININE	II,79	5,06	4,95	0,292	I,I902	0,0034	I,I868	99,7I %

Père du malade

ACIDES AMINES	TAUX SANGUINS mg o/oo	TAUX URIN. mg o/oo	EXCRETION mg/24h	CLEARANCE	FILTRATION mg/mn	ELIM. URIN. mg/mn	REABS TUB. mg/mn	TAUX REABSORPTION
TAURINE	I8,37	98,63	99,6I	3,76	2,0023	0,069I	1,9332	96,54 %
OH PROLINE	0	0	0	0	0	0	0	I00 %
THREONINE	20,3I	25,64	25,9	0,885	2,2I37	0,0I79	2,I958	99,I9 %
SERINE	I5,92	53,66	54,I9	2,363	I,7352	0,0376	I,6976	97,83 %
GLUTAMINE	II2,07	I03,59	I04,63	0,648	I2,2I56	0,0726	I2,I430	99,40 %
ACIDE GLUTAM.	I6	7,55	7,63	0,33I	I,7440	0,0052	I,7388	99,70 %
PROLINE	20,53	0	0	0	2,2377	0	2,2377	I00 %
CITRULLINE	I0,47	7,05	7,I2	0,472	I,I4I2	0,0049	I,I363	99,57 %
GLYCINE	I7,26	I36,76	I38	5,554	I,88I3	0,0958	I,7855	94,9I %
ALANINE	24,92	32,29	32,6	0,908	2,7I62	0,0226	2,6936	99,I7 %
VALINE	29,37	4,54	4,59	0,I08	3,20I3	0,003I	3,I982	99,90 %
CYSTEINE	I0,I6	I2,06	I2,I8	0,832	I,I074	0,0084	I,0990	99,24 %
METHIONINE	3,367	4,48	4,52	0,933	0,3670	0,003I	0,3639	99,I6 %
ISOLEUCINE	9,267	6,23	6,29	0,47I	I,0I0I	0,0043	I,0058	99,57 %
LEUCINE	I6,72	2,88	2,9	0,I2I	I,8224	0,0020	I,8204	99,89 %
TYROSINE	I4,59	I0,77	I0,88	0,5I7	I,5903	0,0075	I,5828	99,53 %
PHENYLALANINE	I0,57	8,76	8,85	0,58I	I,I52I	0,006I	I,I460	99,47 %
ORNITHINE	9,48	5,I4	5,I89	0,380	I,0333	0,0036	I,0297	99,65 %
LYSINE	30,42	64,34	64,98	I,483	3,3I57	0,045I	3,2702	98,63 %
HISTIDINE	I4,8	I46,1	I47,56	6,920	I,6I32	0,I024	I,5I08	93,65 %
TRYPTOPHANE	7,I3	I2,44	I2,56	I,223	0,777I	0,0087	0,7684	99,66 %
ARGININE	I8,1	3,4	3,44	0,I32	I,9729	0,0023	I,9703	99,87 %

II - REVUE GENERALE

A - ETUDE DES OBSERVATIONS

Les programmes de dépistage systématique des encéphalopathies dues à une anomalie du métabolisme des acides aminés n'ont pas permis de déceler beaucoup de maladies métaboliques associées à une citrullinémie élevée et une citrullinurie.

A notre connaissance, trois auteurs seulement ont publié des cas de citrullinémie congénitale : Mc MURRAY en I962, MORROW en I967, et BRECHBÜHLER en I970.

Quatre observations avec notre propre cas, sont donc, à l'heure actuelle, connues. Il ne peut être question de définir à partir d'un si petit nombre de malades, l'allure générale, clinique et biologique de la maladie. Nous allons cependant essayer, après avoir analysé chaque observation de décrire les aspects évolutifs qui peuvent être rencontrés et surtout de bien délimiter les désordes biologiques rencontrés dans cette maladie congénitale.

CAS N° I

La première observation est celle de W.C. Mc MURRAY, F. MOHYUDDIN, J.C. RATHBUN et S.S. KOEGLER qui a été publiée, en Septembre I963, dans la revue Pédiatrics. Mc MURRAY (6). Ces auteurs ont ensuite dans un second article étudié plus particulièrement le métabolisme des acides aminés chez leur malade. MOHYUDDIN (8).

Il s'agit d'un enfant, de sexe masculin, né à terme après une grossesse normale (poids à la naissance = 3,685 kg). Il est apparu tout à fait normal pendant la période néo-natale et son développement somatique et psycho-moteur a été noté satisfaisant jusqu'à l'âge de 9 mois. C'est alors qu'il présente les premières manifestations pathologiques sous l'aspect de vomissements, survenant par crises appa-

remment inexpliquées. Pendant ces périodes de vomissements, il existe de sévères désordres métaboliques (alcalose, hyponatrémie, hypochlorémie) motivant des hospitalisations répétées (deux en cinq mois). Au cours de ces différentes hospitalisations, les auteurs notent la dégradation mentale progressive, la survenue de phénomènes convulsifs fréquents et, à l'électro-encéphalogramme, un tracé anormal de façon diffuse, de bas voltage évoquant un tracé d'encéphalopathie. Progressivement, la dégradation mentale s'aggrave, l'enfant devient irritable, se désintéresse de son entourage. A dix-huit mois, il est incapable de se tenir assis et tient difficilement sa tête. Son quotient intellectuel est évalué comme étant inférieur à vingt.

C'est à l'âge de dix-huit mois que l'origine métabolique de l'encéphalopathie est suspectée. Une importante aminoacidurie avec nette citrullinurie est, en effet, décelée chez cet enfant au cours d'une campagne de dépistage systématique des amino-acidopathies intéressant un grand nombre d'arriérés mentaux.

En faveur du trouble métabolique plaide aussi le fait que le père et la mère sont cousins germains. Ces parents ne présentent aucune affection organique et leur quotient intellectuel est satisfaisant. Ils sont très jeunes à la naissance de l'enfant (le père a vingt ans et la mère quatorze ans). Il n'y a pas d'autre cas d'arriération mentale connue dans la famille.

A l'âge de vingt et un mois, le trouble métabolique étant connu, un examen somatique et un bilan biologique complet sont effectués. L'enfant pèse 9,700 kg et mesure 88,9 cm. Il est infecté (otite, pharyngite) et déshydraté. Il ne présente pas d'anomalies somatique, cardiovasculaire, pulmonaire, génito-urinaire ou digestive. A noter cependant l'existence d'une hépatomégalie minime (le foie déborde de trois centimètres le rebord costal au niveau de la ligne mammelonnaire).

Au point de vue neurologique, le malade est hypotonique. Les réflexes ostéo-tendineux sont cependant vifs et les cutanés plan-

taires apparaissent indifférents. IL existe un tremblement de type parkinsonien intéreesant la tête et les mains. Le retard mental est très prononcé. L'enfant est grabataire, n'a aucune communication avec son entourage. Il est très irritable. Le fond d'oeil est normal. A noter que ces cheveux sont normaux. Les auteurs n'ont pas retrouvé les anomalies très particulières rencontrées dans l'acidurie argino-succinique.

Parmi les examens paracliniques effectués, il convient de relever un certain nombre de résultats :

- des épreuves fonctionnelles rénales glomérulaires et tubulaires non perturbées.

- une exploration biologique hépatique normale

- un retard de l'âge osseux (neuf mois pour un âge réel de vingt mois), avec épreuve de fixation à l'iode $_{I3I}$ en faveur d'une hypothyroïdie modérée.

- une étude cytochimique du liquide céphalo-rachidien normale

- une encéphalographie gazeuse très anormale, montrant l'existence d'une atrophie cérébrale globale.

- le tracé électroencéphalographique est celui d'une grande encéphalopathie (ondes de bas voltage de type delta et thêta). Deux tentatives thérapeutiques ont été faites :

- Les extraits thyroïdiens, indiqués du fait de l'existence de signes radiologiques et isotopiques d'hypothyroïdie, ont amélioré le tableau clinique et en particulier l'état somatique. Les vomissements ont disparu après le début de ce traitement. L'action sur le retard mental n'a pas été nette. L'enfant a cependant commencé à marcher et à s'intéresser davantage à son entourage. Son quotient intellectuel reste égal à vingt trois.

- Le régime pauvre en protides (1 g/kg/24 h) indiqué par l'aminoacidopathie, n'a eu aucun effet sur les troubles cliniques et biologiques.

ETUDE BIOCHIMIQUE

L'hyperaminoacidurie a été détectée primitivement par chromatographie unidimensionnelle sur papier selon la technique de Ghadimi et Shwachman. L'élimination urinaire de citrulline a été détectée grâce à l'utilisation du révélateur d'Erlich. Ces résultats ont été confirmés après cristallisation du filtrat urinaire par des chromatographies bidimensionnelles et surtout par chromatographie sur colonnes échangeuses d'ions (procédé de Stein et Moore).

Les taux de citrulline dans le sang, dans les urines, et dans le liquide céphalo-rachidien sont très supérieurs à la normale.

Les taux plasmatiques de citrulline sont chez le malade de manière constante entre 25 et 35 mg/I00 ml (taux normal = 0,3 à 0,5 mg/I00 ml).

L'élimination urinaire de citrulline est de 0,48 à 2,50 g par jour (normalement inférieure à 0,0I g/jour) et de 5,78 à I4,2 mg par milligramme de créatinine urinaire. La concentration urinaire de citrulline est de 1,67 à 7,50 g/litre (normalement entre 5 et 20 mg/litre).

Enfin, dans le liquide céphalo-rachidien, le taux de citrulline est de 6 mg/I00 ml (normalement inférieur à 0,1 mg/I00 ml).

Il est, par ailleurs, remarquable de noter des modifications des taux plasmatiques et de l'élimination urinaire des autres acides aminés.

Les variations sanguines ne sont guère significatives. Les auteurs notent un taux supérieur à la normale de lysine et de méthionine tandis que l'arginine, la cystine, l'isoleucine, la leucine, la tyrosine et la valine sont au-dessous de la limite inférieure de la normale.

Dans les urines, par contre, l'hyperaminoacidurie est très particulière. Outre la citrullinurie, il existe une élimination pathologique d'alanine = 60 mg/24 h (normal = I6 mg par 24 h), d'acide aspartique = 60 mg/24 h (N = I2 mg par 24 h), de glycine = 60 mg/24 h

(N = 30 mg/24 h), d'acide glutamique = I38 mg/24 h (N = 44 mg/24 h), d'histidine = I62 mg/24 h (N = 44 mg/24 h).

Il existe chez ce malade une corrélation nette entre l'apport protéique alimentaire et le taux de citrulline urinaire. Une épreuve de charge en protéines ou un régime riche en protides augmente l'excrétion de citrulline (et d'urée) mais ne modifie pas le taux plasmatique de cet acide aminé. Inversement, un régime pauvre en protides diminue considérablement la citrullinurie mais n'a qu'une action faible sur la citrullinémie. Les régimes hypoprotidiques sont donc de peu d'intérêt.

L'étude des corps intervenant dans le cycle de l'urée n'a guère apporté de renseignements sur le plan physiopathologique. Dans les conditions basales, l'urée, l'ammoniémie, l'ornithine, l'arginine sont à des taux normaux. Une épreuve de charge en protéines a pour effet d'augmenter la citrullinémie et l'ammoniémie (qui est encore élevée quatre heures plus tard), la citrullinurie et l'urée urinaire. Des résultats comparables sont trouvés après épreuve de charge en citrulline per os (5 g). Les auteurs ont noté que la presque totalité de la citrulline ingérée était éliminée dans les urines. Les taux d'arginine, d'ornithine et l'azotémie ne varient pas, mais l'ammoniémie croît dans de grandes proportions.

Ces résultats des épreuves de charge per os et des régimes hyperprotidiques ne sont pas modifiés par l'emploi simultané de néomycine ce qui permet d'éliminer le rôle éventuel de bactéries gastro-intestinales dans la genèse de l'hyper-ammoniémie observée.

Toutes ces épreuves font donc soupçonner chez ce malade l'existence d'un déficit partiel en acide argino-succinique synthétase, enzyme hépatique qui tient sous sa dépendance l'utilisation de la citrulline dans le cycle de l'urée.

L'emploi de citrulline marquée au C_{I4} a permis de démontrer que chez ce malade, 30 % de la citrulline ingérée était transformée en urée en vingt-quatre heures.

L'activité enzymatique de l'acide argino-succinique synthétase d'un fragment hépatique a été trouvée égale au I/20e de celle des sujets témoins. Ces résultats suggèrent que cet enfant a un déficit partiel en cet enzyme, suffisant pour maintenir un taux d'urée, d'arginine et d'ammoniac dans les limites de la normale dans des conditions basales mais insuffisant pour utiliser toute la citrulline ingérée et surtout pour éliminer totalement l'ammoniac pendant les périodes d'hypercatabolisme.

Cette observation est donc le premier cas publié d'arriération mentale avec hypercitrullinémie, citrullinurie pathologique et hyperammoniémie.

CAS N° 2
========

La deuxième observation est celle de G. MORROW, L.A. BARNESS et M.L. EFRON en octobre I967 (MORROW (IO). Une étude enzymatique effectuée à partir d'une culture de fibro-blastes a été réalisée chez ce malade par A. TEDESCO et W.I. MELLMAN (11). (PHILADELPHIE)

Il s'agit d'un enfant, de sexe féminin, de race blanche. Le trouble métabolique a été décelé au cours d'une hospitalisation, à l'âge de huit mois, motivée par la survenue de vomissements et de signes de souffrance cérébrale.

Les parents de l'enfant ne sont pas mariés et sont supposés n'avoir aucun lien de parenté entre eux. L'enfant est née en Janvier I965, avec un poids normal. L'accouchement, la délivrance et la période néo-natale se sont déroulés sans complications. Pendant les cinq premiers mois, la croissance et le développement du bébé ont été harmonieux. A six semaines, elle souriait, à cinq mois et demi, elle fut sujette à de fréquents vomissements. A cette même période, la nourrice a remarqué que l'enfant se désintéressait de son entourage. Elle ne grandit plus et son poids resta stationnaire. A six mois, on changea son régime. On remplaça ses préparations très protéinées (Modilac) par une autre

préparation plus riche en protides (Soyalac). Ceci déclencha des vomissements. Ces derniers persistèrent jusqu'à son hospitalisation qui eut lieu deux mois plus tard, à l'hôpital des Enfants de Philadelphie, en raison de l'apparition d'hématémèses, d'hématurie, de purpura et de moelena.

L'examen d'entrée a trouvé une enfant quelque peu irritable, présentant des taches purpuriques sur le dos et un oedème généralisé prenant le godet. La rate et le foie ne sont pas palpables.

A son arrivée, l'enfant a été mise à un régime moyennement protéiné (Similac). Mais, au sixième jour, on changea son régime et elle n'absorba plus alors qu'une préparation à base d'hydrolysat de caséine (Nutranigen). Il en a résulté une recrudescence des vomissements et une crise convulsive généralisée. A la fin de la crise, l'électro-encéphalogramme a révélé un tracé de crise convulsive localisée dans le quadrant antérieur gauche et qui a duré pendant un mois. L'enfant a présenté également une hémiparésie intermittente à droite et un tremblement permanent du bras droit. Mise sous perfusion intraveineuse pendant plusieurs jours, son état s'est amélioré. A cette date, une chromatographie des acides aminés urinaires a suggéré le diagnostic de citrullinurie et l'enfant est transférée au centre de Recherche Clinique (Clinical Research Center).

Les examens paracliniques systématiques furent normaux = électrolytes, glucose, sodium, électrophorèse du plasma, immunophorèse, cholestérol, hémoglobine, taux des réticulocytes, des plaquettes, P.B.I. et B.E.I. Les seules anomalies décelées furent des troubles de l'hémostase. Il semblait y avoir une déficience en facteur IX. Le temps d'Owren et le temps de prothrombine ont été respectivement de I5 % et de I4 % de la normale. La restriction protidique et la vitamine K corrigèrent ce défaut en quelques semaines. Les radiographies de l'appareil urinaire et de l'abdomen sont normales, celles du crâne et du thorax montrent l'existence d'une ostéoporose marquée.

La recherche de citrulline a donné les résultats suivants :

- dans le sang : 32,9 mg / I00 ml
- dans l'urine : I394 mg / jour

On a noté aussi dans le sang, l'augmentation d'acide glutamique, d'alanine, de méthionine et de lysine et dans les urines, celle d'acide glutamique et d'ornithine. On remarquera que ces résultats sont différents de ceux du premier malade.

ETUDE DIETETIQUE

Le diagnostic de citrullinémie posé, la ration alimentaire protidique du malade fut réduite et maintenue entre 1,1 et 1,5 mg/kg/jour par absorption d'un lait hypoprotéiné qui représentait la seule source d'azote. La restriction protidique a été suffisante pour amener la citrullinémie de 32,9 à I6,3 mg par I00 ml et la citrullinurie de 1394 mg/jour à un minimum de II4 mg/jour. L'excrétion minimum d'urée en vingt-quatre heures était de I63 mg. L'ammoniémie post-prandiale était un peu élevée dans les premiers prélèvements. Deux ponctions lombaires effectuées lors de la restriction protidique ont révélé que la concentration de la citrulline dans le liquide céphalo-rachidien était de 3,36 mg/I00 ml pour l'une et 2,53 mg par I00 ml pour l'autre avec des taux respectifs de citrullinémie de I6,3 et I7,5 mg/I00 ml. Les concentrations d'azote ammoniacal étaient de 0,37 et 0,3I mg/ml avec un azote uréique de 1,5 mg/I00 ml.

A un an, on introduisit dans le régime de la malade, des aliments solides. De même, la ration protidique fut augmentée et maintenue approximativement entre 1,3 et 1,5 mg/jour. La citrullinémie augmenta de I3,4 à 22,4 mg/I00 ml, mais la citrullinurie resta la même.

L'ammoniémie tomba à un taux normal : 0,67/ml.

Pour confirmer qu'il faut restreindre les protides, son apport protidique fut augmenté à 2,9 mg/kg/jour (par passage du S_{I4} au lait entier de vache). Après un jour et demi de ce régime, la malade était :

- soit dans un état léthargique,
- soit irritable.

Au troisième jour, son excrétion urinaire passa par un minimum. Pendant cette expérience, l'ammoniémie monta à 2,69 /ml. L'urée urinaire resta inchangée.

Après trois jours de restriction protidique, l'enfant revint à un état normal. Depuis lors, son apport protidique fut maintenu entre 1,1 et 1,2 mg/kg/jour ce qui entraîna une reprise de la croissance et une augmentation de poids tout à fait satisfaisantes.

Outre la diététique, quatre essais thérapeutiques ont été successivement étudiés.

I°) Les extraits thyroïdiens, stimulant les enzymes du cycle de l'urée (études expérimentales), un traitement par la tri-iodo-tyronine (T 3) fut institué pendant cinquante huit jours à la dose de 50 µg/jour. La citrullinémie tomba de I6,3 à I3,4 mg/I00 ml. L'ammoniémie et l'urémie ne varièrent pas de façon significative. La citrullinurie passa de 250 à 350 mg par jour. Initialement, la clearance de la citrulline était de 3,1cc/mn/1,73 m^2. Au cours du traitement par la T_3, cette valeur passa à I0,1 cc/mn/I,73 m^2. Ceci peut expliquer la chute de la citrullinémie. D'un point de vue clinique, l'enfant ne tira aucun profit de l'administration de ce médicament, de même, les résultats des autres examens biochimiques ne changèrent guère.

2°) Dans l'intention de déterminer si la flore bactérienne était une source de production d'ammoniaque ou de citrulline (les bactéries pouvant métaboliser l'arginine en citrulline grâce

à l'arginine-desmidase) on administra à l'enfant de la Néomycine à la dose de 100 mg/Kg/jour pendant cinq jours. La citrullinémie varia peu : de 14,5 mg/100 ml, elle passa à 12,9 mg/100 ml, tandis que l'azotémie et l'ammoniémie restèrent stables. La conclusion est claire : la stérilisation intestinale n'a pas d'effet thérapeutique.

3°) Il a été démontré que sur des cultures de tissus de fortes concentrations d'arginine stimulent la production de tous les enzymes du cycle de l'urée à l'exception de l'arginase. Il était donc logique d'utiliser cet acide aminé chez cette malade. Par ailleurs, une anomalie du cycle de l'urée étant suspectée, il pouvait y avoir un déficit en arginine chez cet enfant.

Pour arriver à déterminer les besoins en arginine de la malade, de la L-arginine fut ajoutée à son régime ce qui accrut son apport de 48 à 393 mg/kg/jour et ceci pendant quatre jours. Cette épreuve de charge fit passer l'apport total de 2.050 à 15.570 µM/jour. Pendant cette période, l'urée urinaire passa de 8.100 à 23.033 µM/jour. Sous de fortes doses d'arginine, l'état clinique comme l'ammoniémie restèrent stables. Bien qu'elle ne soit guère concluante, cette observation implique que :

a) la malade est capable de convertir en urée et ornithine 100 % de la L-arginine ingérée.

b) Un apport exagéré d'arginine ne modifie en rien le trouble métabolique.

c) L'augmentation normale de la taille et du poids permet de supposer que le régime normal satisfait aux besoins en arginine de son organisme.

4°)Pendant de longues périodes, de la pyridoxine est administrée à l'enfant sans que cela ne produise d'effet ni sur l'état clinique ni sur les examens biochimiques.

PROGRES CLINIQUES

Lors de la première hospitalisation, une évaluation exacte de la croissance et du développement de la malade était difficile à faire à cause de son état clinique.

Maintenu à un régime hypoprotidique, le bébé fit des progrès jusqu'à quinze mois. Il était capable, alors, de se lever, de se tenir debout, de dire "papa" et "maman" et de comprendre la signification du mot "non". Puis, les progrès devinrent plus lents. A vingt et un mois, il marchait en chancelant. Son vocabulaire se limitait à quatre mots et les résultats de l'examen avec l'échelle d'intelligence de Cattell étaient sensiblement comparables à ceux d'un bébé de huit mois et demi. L'échelle de maturité sociale de Vineland le situait au même niveau que les enfants âgés de douze mois.

Une étude de l'activité des enzymes du cycle de l'urée a été effectuée chez cette malade sur une culture de fibroblastes, réalisée à partir d'une biopsie de peau. L'activité de l'acide argino-succinique synthéthase est pratiquement nulle.

CAS N° 3

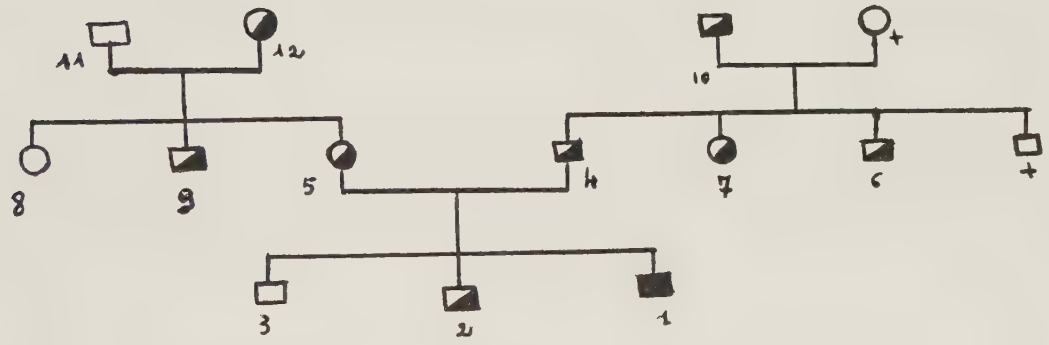
Cette observation de H. WICK (I6), T. BRECHBÜHLER et J. GIRARD publiée le I5.8.I970 est celle d'un enfant qui est décédé à l'âge de six jours. Le tableau clinique observé depuis la naissance n'est pas précisé. Il semble que le trouble majeur ait été une souffrance cérébrale.

Le diagnostic a été suspecté à l'âge de cinq jours par l'étude chromatographique des urines, uni puis bidimensionnelle qui a permis de mettre en évidence l'élimination pathologique de lysine, ornithine, alanine, glutamine et citrulline.

L'analyse chromatographique du sérum effectuée à l'âge de six jours a mis en évidence l'existence d'une hyperaminoacidémie intéressant surtout l'alanine, la glutamine et la citrulline, et à un degré moindre, la lysine et l'ornithine. Seul le taux de citrullinémie est donné : 144 mg/l

L'enfant est décédée le sixième jour de sa vie et aucune autre étude biochimique n'a été réalisée.

Par contre une étude génétique a pu être effectuée. Les deux familles de grands-parents provenaient de villages différents de la Forêt Noire mais il n'y avait aucune consanguinité. Celle-ci était également improbable chez les ascendants. Il n'y avait ni forte mortalité néonatale ni un nombre élevé d'avortements dans la famille. En voici le tableau :



Les personnes ayant des taux de citrulline supérieurs à 7,33 mg/l sont représentées par ▭ et ◐ . Elles sont en bonne santé apparente.

N°	âge	Citrullinémie (mg/l) N = 5,35 + 0,99	Parenté
1	6 jours	I44	malade
2	2 ans	I8,4	frère
3	3 ans	6,4	frère
4	34 ans	25,9	père
5	3I ans	8,0I	mère
6	28 ans	8,80	oncle
7	40 ans	I6,0	tante
8	32 ans	5,6	tante
9	I8 ans	I0,4	tante
I0	72 ans	I2,0	grand-père
II	6I ans	5,I5	grand-père
I2	60 ans	9,73	grand-mère

Huit membres de la famille présentent un taux de citrulline plasmatique supérieur à la normale. Pour ces auteurs, il s'agit de sujets hétérozygotes et ces résultats sont compatibles avec une transmission autosomique récessive de la maladie.

B - SYNTHESE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE

A notre connaissance, il y a trois cas publiés et le nôtre. Il est hors de question, à partir de quatre cas de proposer une revue générale de l'affection, mais,déjà,une idée générale peut être donnée.

I°) Sur le plan clinique :

Il semble bien exister deux formes cliniques :

a) une forme à début néo-natal : (le cas de WICK et BRECHBÜHLER et le nôtre).

Les troubles sont très précoces (2e - 3e jour de la vie) à type de souffrance cérébrale. Le pronostic est très mauvais : 2 cas = 2 décès. Le décès se produit au bout de quelques jours par des troubles respiratoires et coma.

b) une forme à début tardif où la symptomatologie est différente.

Des vomissements inaugurent souvent la maladie, par accès périodiques, entraînant vite déshydratation, états de torpeur, et de léthargie, parfois convulsions et coma.

Une amélioration rapide est obtenue par réhydratation intraveineuse hydroélectrolytique et un régime pauvre en protéines. Un régime à forte teneur protéique est au contraire, à l'origine de leur apparition.

Une encéphalopathie s'installe de façon progressive. Ce sont d'abord des modifications caractérielles (désintéressement vis-à-vis de l'entourage, irritabilité), puis des crises convulsives, enfin une hypotonie, le tout aboutissant à l'arriération mentale.

L'évolution se fait par crises déclenchées par le passage à un régime plus protéiné que le précédent. Le pronostic lointain semble bien meilleur que celui de la forme néo-natale. Le cas de Mc MURRAY était, en 1969, dans sa septième année. Il ne présentait ni vomissements, ni convulsions. Son comportement était amélioré, mais il restait cependant très retardé. Le cas de MORROW avait, sous régime hypoprotéiné un développement staturo-pondéral satisfaisant mais le retard psychomoteur était net.

2°) Sur le plan biochimique

La traduction biologique est, par contre, assez uniforme. Deux anomalies majeures sont constantes dans le sang :

- Une augmentation de la citrullinémie
- Une augmentation de l'ammoniémie avec taux d'urée normal.

Par ailleurs, la baisse de certains acides aminés constatée par Mc MURRAY est ininterprétable si l'on considère l'état d'hypotrophie dans lequel se trouvait l'enfant au moment de l'examen. Mais peut-être la baisse du taux d'arginine a-t-elle de la valeur ?

Par contre, on retrouve dans trois observations une augmentation très particulière de certains acides aminés, (dans l'observation de Wick, cas n° 3, le taux des acides aminés n'est pas donné) qui sont : la lysine, la méthionine, l'alanine, la glutamine.

Dans les urines, on trouve :

- une augmentation de la citrullinurie
- un taux d'urée urinaire normal
- et une hyperacidurie portant sur la lysine, l'alanine, la glutamine, la glycine et parfois l'histidine et la sérine.

Dans le liquide céphalo-rachidien, on retrouve une élévation du taux de la citrulline.

Donc deux formes cliniques peuvent, semble-t-il, être individualisées en fonction de l'âge de début de la maladie et du pronostic. Aucune différence biochimique ne permet de distinguer ces deux formes.

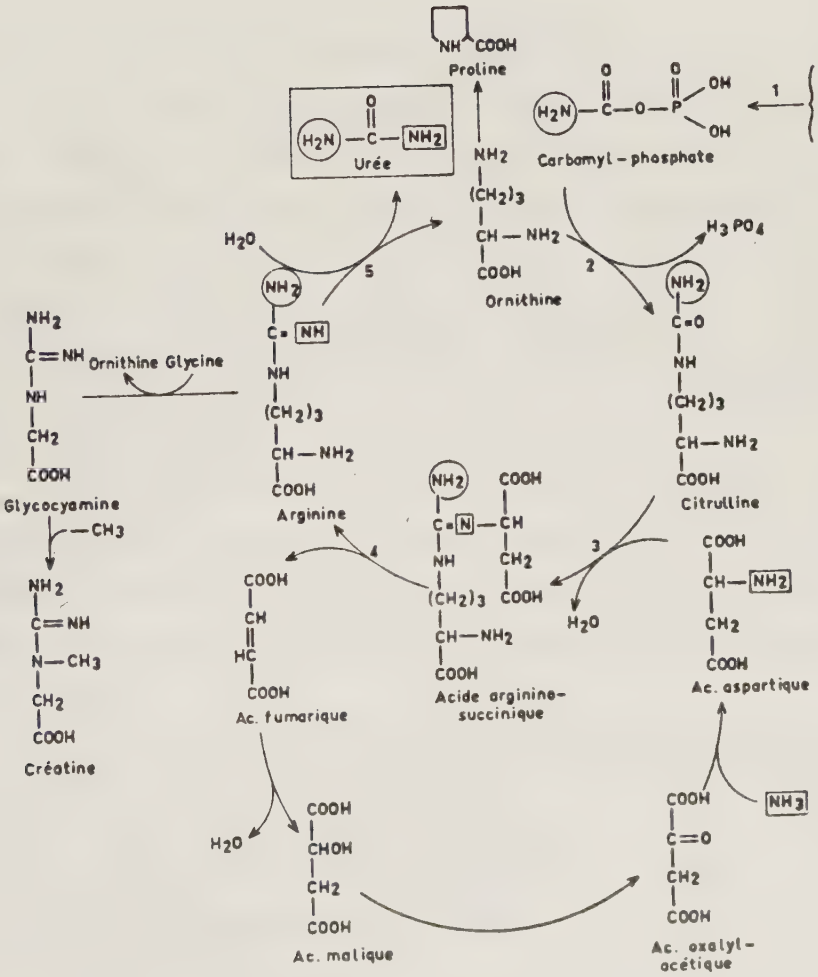
On ne sait pas, actuellement, si elles correspondent à un même déficit enzymatique d'expression variable ou s'il s'agit de deux troubles métaboliques distincts.

III - ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

DE LA CITRULLINEMIE

I°) Rappel de la biochimie de la citrulline

La transformation normale de la citrulline chez les mammifères et chez l'homme peut être schématiquement représentée ainsi : la citrulline est une substance intermédiaire du cycle de KREBS et HENSELEIT aboutissant à la production d'urée à partir de NH_3, de CO_2 et d'acide aspartique.



Chaque étape de ce cycle se trouve sous la dépendance d'un enzyme déterminé : 1-Carbamyl-phosphate-synthétase ; 2 Ornithine-transcarbamylase ; 3 =acide argininosuccinique-synthétase ; 4=Argini-nosuccinase ; 5=Arginase.

Puisque le foie est le seul organe à contenir d'importantes quantités d'arginase responsable de la transformation de l'arginine en ornithine et urée, il reste donc l'organe au niveau duquel se fait la synthèse de l'urée. Quant aux réactions 1, 2 et 3, elles peuvent avoir lieu dans les tissus extra-hépatiques et servent probablement à subvenir aux demandes cellulaires en arginine.

2°) Déficit enzymatique

Une évaluation systématique de l'activité de chaque enzyme a été tentée. Le malade de M. MORROW (IO) paraît avoir une activité d'arginase normale marquée par la transformation complète de l'argi-nine ingérée en urée. Des taux élevés de citrulline en présence de concentrations normales d'ornithine impliquent que l'activité de l'enzyme appelé ~~Carbamyl-phosphate synthétase~~ ornithine-transcarbamylase responsable de la pro-duction de citrulline par condensation du carbamyl-phosphate et de l'ornithine est normale.

L'argino-succinase transformant l'acide argino-succinique en arginine est présente de façon normale dans une culture de fibro-blastes provenant de la malade de MORROW. L'enzyme restant, l'acide argino-succinique synthétase fait défaut dans ces mêmes fibroblastes (de la peau).

Un prélèvement biopsique du foie du malade de Mc MURRAY (6) a montré que l'acide argino-succinique synthétase avait une activité réduite à 1/20 de la normale. Le trouble métabolique dans la citrul-linémie paraît donc être dû à la diminution d'activité ou à l'absence de l'acide argino-succinique synthétase.

Puisque le cycle de Krebs représente le mécanisme principal de l'élimination de l'azote provenant du métabolisme des protéines du corps, une augmentation de l'apport protidique entraînera une augmentation de la citrullinurie. Les effets produits par la variation de l'apport protidique alimentaire permettent de penser que la citrulline urinaire comme l'urée est un produit final du catabolisme des acides aminés.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES DEFICITS EN ENZYMES DU CYCLE DE L'UREE

Il est intéressant de comparer les désordres métaboliques observés dans la citrullinurie et l'acidurie argino-succinique et l'hyperammoniémie congénitale par déficit en ornithine - carbamyl - transférase. Cela permet de comprendre quelques points de la physiopathologie de la maladie.

Dans ces trois affections, bien qu'il y ait anomalie enzymatique au niveau du cycle de Krebs-Henseleit, la formation d'urée est normale. L'azotémie et l'excrétion d'urée urinaire ne sont pas diminuées.

Pour expliquer cette apparente anomalie biochimique, certains auteurs ont pensé que dans la citrullinémie congénitale et l'acidurie argino-succinique, les enzymes hépatiques du cycle de l'urée ne sont pas déficitaires. Le trouble serait extra-hépatique, localisé au niveau des cellules cérébrales. Cette hypothèse n'est pas compatible avec les rapports de concentrations en citrulline dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Elle a été infirmée par les études isotopiques.

Récemment, HARRIS a prouvé l'existence d'un facteur plasmatique qui serait capable d'augmenter la production d'urée par le foie. Peut-être ce facteur intervient-il ?

En réalité, il semble bien que tout puisse être expliqué par des différences d'activité enzymatique en fonction du taux plasmatique du substrat. T. TEDESCO et W.J. MELHMAN (11) ont, en effet, montré que

chez le sujet citrullinémique, la synthèse de l'arginine à partir de la citrulline était normale quand de fortes concentrations de citrulline étaient placées dans le système d'incubation. La synthèse de l'urée peut alors être normalement effectuée. Par contre, cette même activité enzymatique est très réduite quand la teneur en citrulline du milieu est réduite.

Un autre trouble biochimique commun à ces trois affections est l'existence d'une hyperammoniémie qui traduit la difficulté que rencontre l'organisme de ces malades pour dégrader les protéines surtout en périodes d'hypercatabolisme.

3°) Discussion du problème : Citrullinurie Cystinurie

En recherchant une éventuelle amino-acidurie chez des arriérés mentaux, J.K. VISAKORPI (2) a découvert et décrit un cas de citrullinurie associée à une cystinurie. (Helsinki)

Le malade était l'aîné d'une famille de trois enfants, dont les membres étaient sains excepté le père qui était alcoolique. L'accouchement et la délivrance avaient été normaux et le bébé pesait à la naissance : 4,450 kg. A six mois, la première dent apparut et, à cette date, l'enfant commença à se tenir assis. A un an et demi, il marcha et dit ses premiers mots à deux ans. Cependant, ses parents notèrent un arrêt de son développement psycho-moteur entre trois et quatre ans. Dès lors, il se mit à marcher sur la pointe des pieds et son langage devint incompréhensible. A huit ans, il fut admis à l'Hôpital des Enfants de Helsinki (Finlande). De toute évidence, il était arriéré mental. A dix ans, il entra dans une institution pour arriérés mentaux.

Ce n'est qu'à l'âge de quinze ans, que l'on trouva dans ses urines des taux élevés de cystine, lysine, arginine et ornithine et surtout qu'on y décela une élimination pathologique de citrulline

par des chromatographies répétées. La citrullinurie était de I4,5 mg/ IOO ml soit 500 mg / jour (N = IO mg/jour).

L'auteur ne fait pas mention d'hypercitrullinémie. Vers l'âge de seize ans, il passa par des périodes d'inconscience totale. Son quotient intellectuel était alors de trente deux. A dix huit ans, il fit une crise d'épilepsie et mourut.

A l'autopsie, on découvrit un oedème cérébral, une fibrose du poumon localisée dans le lobe inférieur gauche et une infiltration graisseuse du foie.

J.K. VISAKORPI pense que, dans ce cas, l'excrétion de citrulline est due, soit à un défaut de réabsorption du niveau du tube rénal proximal, soit à un arrêt pré-rénal du catabolisme de la citrulline.

M.D. MILNE pense qu'aucune de ces deux explications n'est correcte. Il souligne que DENT et ROSE avaient détecté une citrullinurie chez deux frères cystinuriques et considéraient que cette citrullinurie était produite par la dégradation d'arginine dans les urines sous l'action de bactéries (Escherichia Coli).

MILNE croit, que c'est le streptococcus foecalis, grand producteur de citrulline qui serait plutôt en cause. En effet, chez six cystinuriques sur huit, il a détecté, huit à vingt-quatre heures après ingestion de dix grammes de L-arginine, une citrullinurie alors que des sujets témoins n'en présentaient pas. De plus, à cette citrullinurie s'associait toujours une importante élimination fécale de citrulline. D'après lui, donc, l'excrétion urinaire et fécale de citrulline chez les cystinuriques serait due à un léger défaut d'absorption intestinale des acides aminés dibasiques. L'arginine serait incomplètement absorbée au niveau du jéjunum et atteindrait le colon à des concentrations anormalement élevées. De la citrulline est alors formée en quantité importante par action de l'arginase - desmidase produite par le streptococcus foecalis.

Absorbée au niveau du colon, elle serait excrétée dans les urines par un phénomène de "trop plein". Dans ce cas, la Néomycine en stérilisant l'intestin serait efficace.

Si l'on compare ce cas avec ceux précédemment décrits, il faut remarquer que :

1 - J.K. VISAKORPI ne parle pas d'hyper-citrullinémie.

2 - La citrullinurie chez les autres malades était beaucoup plus élevée que dans ce dernier cas et qu'elle était vraisemblablement due à l'hypercitrullinémie.

3 - La néomycine administrée au malade de Mc MURRAY n'a produit aucun changement sur la citrullinurie, ni sur la citrullinémie. M.D. MILNE pense donc, que,si la citrullinurie chez les hypercitrullinémiques est due à un arrêt du catabolisme de la citrulline, il n'en est pas de même en ce qui concerne la citrullinurie observée chez les cystinuriques.

4°) Physiopathologie des désordres observés dans la citrullinémie.

La citrullinémie congénitale est donc due à une diminution d'activité (plutôt qu'à un déficit vrai) de l'acide argino-succinique synthétase, du moins dans les formes à début tardif sur lesquelles l'étude a été faite.

Comme pour toutes les autres aminoacidopathies, l'origine de l'encéphalopathie dans cette affection, n'est pas connue. Pour MORROW (IO) l'hyperammoniémie jouerait un rôle important dans le déterminisme de la souffrance cérébrale. Ceci n'a pas été prouvé. Il semble bien cependant que,chaque fois que ces malades présentent des signes de souffrance cérébrale, quelque soit l'âge, il existe de façon concomitante une hyperammoniémie.

Le rôle de l'hypercitrullinémie n'est pas élucidé actuellement. Il est possible qu'elle ne joue aucun rôle dans le déterminisme de la souffrance des cellules cérébrales. Cette hypercitrullinémie peut cependant être à l'origine de troubles de transport de membrane au niveau de l'encéphale et être indirectement à l'origine de lésions cellulaires.

Ce trouble du transport de membrane se retrouve peut-être au niveau du rein et expliquerait l'aminoacidurie très particulière observée dans la citrullinémie congénitale.

5°) Génétique

Il est difficile de proposer une étude génétique de la citrullinémie car il y a peu de cas décrits. L'existence de cas sporadiques, de sujets sains et malades dans une même fratrie, et de cas chez des enfants de cousins germains est en faveur d'une transmission autosomique récessive. Les hétérozygotes ne sont pas malades mais transmettent la maladie. Il semble que les sujets hétérozygotes de la citrullinémie puissent être détectés par un simple dosage de la citrullinémie (WICK - I6). Les valeurs de la citrullinémie chez les parents du malade décrit par MORROW étaient plus importantes que la normale, ce qui vient étayer cette hypothèse.

IV - PROBLEMES PRATIQUES POSES

PAR CETTE OBSERVATION

I°) Dépistage et diagnostic de la citrullinémie congénitale

Le dépistage de la citrullinémie congénitale peut être réalisé aisément par chromatographie unidimensionnelle sur papier, effectuée à partir d'une goutte de sang ou d'urine. Les clichés que nous avons pu obtenir à partir de notre observation montrent bien l'évidence de ce diagnostic.

La tache de citrulline ne peut être ignorée au sein des autres acides aminés : que ce soit pendant la période néo-natale, devant un tableau de détresse respiratoire du nourrisson, ou que ce soit en présence d'un enfant plus grand, retardé mental, le diagnostic de citrullinémie congénitale peut toujours être porté si on effectue une chromatographie.

On ne sait pas, actuellement, si le sujet citrullinémique (forme tardive) préeente pendant la période néo-natale et avant que n'apparaissent les premiers troubles cliniques, des anomalies des acides aminés sanguins et urinaires.

La chromatographie unidimensionnelle ne peut être qu'un examen de dépistage.

La confirmation du diagnostic sera apportée par :

- les chromatographies bidimensionnelles
- les dosages des acides aminés sanguins et urinaires (chromatographie sur colonne) et dans le liquide céphalo-rachidien.
- les dosages de l'ammoniémie et de l'ammoniorachie
- accessoirement par la mesure du taux de citrulline dans des fragments hépatiques prélevés par ponction-biopsie du foie et dans des fragments de peau.
- l'appréciation de l'activité des enzymes du cycle de l'urée, effectuée sur des cultures de fibroblastes reste du domaine de la recherche.

La démarche diagnostique peut être aidée par des épreuves de charge :

a) régime riche en protéines qui élève l'excrétion urinaire de citrulline et d'urée (sans modifier la citrullinémie) ;

b) l'épreuve de charge en citrulline (5 g per os) qui est suivie de l'excrétion de la presque totalité de la citrulline ingérée dans les urines.

L'urée reste normale dans le sang mais l'ammoniémie augmente considérablement.

2°) Problème thérapeutique

Les premières tentatives effectuées par Mc MURRAY et MORROW, extraits thyroïdiens, antibiotiques intestinaux, vitaminothérapie, arginine, se sont révélées inefficaces.

Dans les formes tardives, il semble bien que ces malades soient améliorés par un régime pauvre en protéines. (1g/kg/jour).

Dans les formes néo-natales, par contre, l'évolution est trop rapide pour être modifiée par un régime qui, de toute façon, est appliqué, car, étant donné le tableau clinique, le malade n'est que réhydraté. Il est possible que le pronostic immédiat de ces affections puisse être transformé par les méthodes d'épuration extra-rénale. La dialyse péritonéale ou l'exsanguinotransfusion réalisée, dès que le diagnostic est porté, doit entraîner une diminution immédiate de la citrullinémie et de l'ammoniémie.

Ces tentatives thérapeutiques étant réalisées et si la survie de l'enfant est obtenue, il est impossible de prévoir si l'évolution pourra être ultérieurement contrôlée partiellement par un régime hypoprotidique.

Chez notre malade, nous nous proposions d'effectuer cette tentative thérapeutique, mais le décès est survenu avant qu'une exsanguinotransfusion ait pu être réalisée.

3°) Problème eugénique

La gravité de l'affection, surtout dans la forme néo-natale, fait envisager le problème eugénique.

Il ne peut être question en France, à l'heure actuelle, d'effectuer le diagnostic "in utero" de cette affection. Ce dépistage n'a, de toute façon, actuellement, aucun intérêt pratique, si ce n'est celui, discutable, de l'avortement thérapeutique.

Il reste le problème du conseil eugénique demandé par les parents. En considérant d'une part, que l'affection semble bien être de type autosomique récessif, d'autre part que les possibilités thérapeutiques ne sont peut-être pas nulles, la possibilité d'autres naissances peut être envisagée. Mais, comme pour toutes les maladies génétiques, la réponse au problème eugénique ne peut être donnée que par les parents préalablement bien informés.

CONCLUSIONS

Après l'étude de ces quatre cas, il ressort que :

- La citrullinémie se manifeste sous deux formes :

. l'une à début néo-natal avec évolution rapidement fatale,

. l'autre à début plus tardif et à évolution plus lente ; ces enfants présentent une encéphalopathie peu évolutive.

- Cette augmentation de la citrullinémie semble liée à la diminution d'activité de l'acide argino-succinique synthétase. Cet enzyme du cycle de Krebs-Henseleit serait lui-même sous la dépendance d'un gène chromosomique inducteur.

- La maladie paraît se transmettre comme un caractère autosomique récessif.

- Enfin, dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucune thérapeutique réellement efficace, seul le régime hypoprotidique amène une certaine amélioration clinique.

BIBLIOGRAPHIE

I - W.C. Mc MURRAY : "Citrullinuria"
Lancet, Janvier I962, vol. 1 p. I38

2 - VISAKORPI : "Citrullinuria"
Lancet n° 7243 - Juin I962, p. I357

3 - MILNE : "Citrullinuria in cases of cystinuria"
n° 7248, Juillet I962, vol. II, p. 49

4 - W.C. Mc MURRAY : "Citrullinuria"
Lancet n° 7252, Août I962, p. 352

5 - W.C. Mc MURRAY : "An abnormality of citrulline metabolism in a mentally retarded child"
The biochemical journal 84, sept. I962, n° 3, p. I06

6 - W.C. Mc MURRAY : "Citrullinuria",
Pediatrics, sept. I963, p. 347

7 - Nutrition Reviews : "Citrullinuria" - 22, I964, n° 7, p. 202

8 - MOHYUDDIN : "Studies on amino-acid metabolism in citrullinuria"
Amer. J. Dis. child, vol. II3, Janvier I967, p. I52

9 - G. MORROW : "Citrullinemia"
Amer. J. Dis. child, vol. II3, Janvier 9I67, p. I57

I0 - G. MORROW : "Citrullinemia with defective urea production"

Pediatrics, vol. 40, n° 4, part. I, October I967

II - TEDESCO and MELLMAN : "Arginosuccinate synthetase activity and citrulline metabolism in cells cultured from a citrullinemic subject"

Biochemistry, vol. 57, I967, p. 829, Proceedings of the National Academy of Sciences

I2 - R. CHARLES : "Citrulline synthesis in rat-liver mitochondria"

Biochemica et Biophysica Acta, I3I, I967, n° I., p. 29

I3 - G. SIEST : "Etude du dosage de l'urée et de la citrulline en milieu protéique"

Clinica Chimica Acta, 20, I968, p. 373

I4 - P.M. STEINERT : "The characterisation of protein-bound citrulline"

Biochemica et biophysica Acta, vol. I75, février 4, I969, p. I

I5 - H. WICK : "Citrullinemia elevated serum citrulline levels in healty siblings"

Experientia 26, I970, n° 8, p. 828

Le Président :

Professeur Raymond SOREL

Vu et Permis d'imprimer
TOULOUSE, le I9 Mai I97I

Le Président du Conseil
de l'Université Paul Sabatier

L. LARENG